

# SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(11)

194285

B  
Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 08 B 37/16  
C 07 D 213/26

A bejelentés napja: (22) 84. 10. 10. (21) 3806/84.

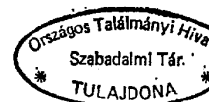
A bejelentés elsőbbsége: (33) Japán

(32) 83. 10. 11.

(31) 190345/83.

A közzététel napja: (41) (42) 85. 10. 28.

Megjelent: (45) 1988. 07. 29.



Feltaláló(k): (72)

UEDA Yoshio, Kobe, SHIMOJO Fumio, Kawanishi,  
YOSHIDA Kiyoshige, Mino (JP)

Szabadalmas: (71)

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (JP)

(54)

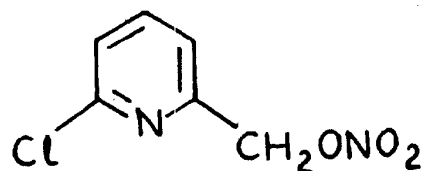
Eljárás 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridinből és  $\beta$ -ciklodextrinből  
képzett zárványvegyület előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridinből és  $\beta$ -ciklodextrinből képzett zárványvegyület előállítására.

Az eljárás során 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridint  $\beta$ -ciklodextrin vizes oldatával elegyítenek 10–50°C hőmérsékleten, majd az állás során kicsapódott zárványvegyületet elválasztják a vizes oldattól, célszerűen centrifugálással és kívánt esetben vízzel történő mosással tisztítják.

A találmány szerinti eljárással előállított zárványvegyület a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin illékony-ságát nagyban lecsökkenti és gyógyszerészeti formált alak előállítására alkalmas.



(1)

A találmány tárgya eljárás 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridinből és  $\beta$ -ciklodextrinből képzett zárványvegyület előállítására.

Az (1) általános képletű 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin hatásos gyógyszer érrendszeri rendellenességek kezelésére.

A 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin olajos és illékony vegyület. Általában az ilyen anyagokból nehezen lehet gyógyszerészetileg megfelelő formájú alakot előállítani.

Széleskörű vizsgálatok eredményeképpen a találmány szerinti eljárással ezt a nehézséget ki lehet küszöbölni. Ennek során a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridint  $\beta$ -ciklodextrinnel képzett, körülbelül 1:1 vagy körülbelül 3:1 molarányú zárványvegyületté alakítjuk.

A találmány szerinti eljárás nemcsak azt teszi lehetővé, hogy a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridinből porszerű preparátumot készítsünk, hanem az illékony-ságból adódó nehézségeket is kiküszöböli.

A találmány szerinti eljárásban a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridint  $\beta$ -ciklodextrinnel reagáltatjuk.

Több módosított zárványvegyület előállítási eljárása ismert. Például lehetséges oldószeres eljárás alkalmazása, a befoglalt és a be foglalt vegyület kis mennyiségű oldószerrel való összegyűrése és hasonlók. Ezek közül előnyösen az oldószeres eljárást alkalmazhatjuk, amely a két vegyület alkalmas oldószerben képzett oldatainak összekeverését kívánja meg. A kialakuló zárványvegyületet a szokásos módszerekkel izolálhatjuk és tisztíthatjuk. Például amennyiben a zárványképzési reakciót vizes oldatban hajtjuk végre, a vízben kevésbé oldódó zárványvegyület kicsapódik a reakcióelegyből. A csapadékot szokásosan alkalmazott módszerekkel, például centrifugálással választjuk el a folyadéktól. Az így elválasztott terméket vizes mosással tisztíthatjuk, amelynek során a vízben oldható  $\beta$ -ciklodextrint vagy 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridint eltávolítjuk.

A találmány szerinti eljárással nyert zárványvegyületet a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin párolgását gátló hatás alapján jellemezzük. Például, mint az 5. ábra mutatja, egy 1:1 molarányú zárványvegyület esetében 60 perces állás után a maradék 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin mennyiség 100%, egy 3:1 molarányú zárványvegyület esetében ez 87%, ugyanakkor a tiszta 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin esetében 0%. Ebből nyilvánvalóan kiténik, hogy a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin illékony-ságát nagyban lecsökkentettük.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példán részletesen bemutatjuk.

### 1. példa

5 Öt centrifugacsőben, egyenként 600–600 mg  $\beta$ -ciklodextrint oldunk 20–20 ml desztillált vízben. Az egyes centrifugacsővekbe 50, 100, 200, 300 és 400 mg 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridint adagolunk és az elegyeket összerázzuk, centrifugáljuk, majd éjszakán át a kristályosodás teljessé tétele céljából, szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

10 A kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk és levegőn szárítjuk. A 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridinből és a  $\beta$ -ciklodextrinből képződött zárványvegyületet kapjuk termékként.

15 A 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin- és  $\beta$ -ciklodextrin reagáltatásának és a zárványvegyület előállításának reakciókörülményeit, valamint a termék alkotóelemeinek molarányát az 1. táblázatban adjuk meg.

Az előállított zárványvegyület az alábbi fizikai jellemzőkkel rendelkezik:

20 (i) a röntgen-diffrakciós képben körülbelül  $11,5^\circ$ ,  $17,2^\circ$  és  $18,4^\circ$  értékeknél találunk csúcsokat, amelyek jellemzőek a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin és  $\beta$ -ciklodextrin zárványvegyületére.

25 (ii) az infravörös abszorpciós spektrumban (Nujol)  $3300$ ,  $1645$ ,  $1586$ ,  $1459$ ,  $1376$ ,  $1330$ ,  $1281$ ,  $1158$ ,  $1080$ ,  $1022$ ,  $1000$ ,  $940$  és  $842 \text{ cm}^{-1}$  értékeknél találunk elnyeléseket.

(iii) a termék kevésbé oldható vízben.

### PLAZMAKONCENTRÁCIÓ–VIZSGÁLAT

30 Vizsgált vegyületek:

- 1) 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin
- 2) 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin és  $\beta$ -ciklodextrin (1:1) zárványvegyülete.

35 10 mg 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridinnek megfelelő hatóanyagot (azaz az 1. számú minta 40% etanolos oldatát) és a 2. számú vegyületet tartalmazó kapszulát orálisan 16,5 kg-os kutyáknak adagoltuk, melyeket egy éjszakán át éhezettünk. A 2-nitro-oxi-metil-6-klór-piridin plazmakoncentrációját ECD-vel gáz-kromatográfiásan határoztuk meg, az adagolást követő 0,083, 0,25, 0,5 és 1 órával.

40 Az alábbi táblázatban az egyes időpontokban megadjuk a plazmakoncentrációt és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területét (AUC), az 1., illetve 2. számú minta esetén.

45

50

Vizsgált minta	Plazma koncentráció (ng/ml)				AUC (ng.óra/ml)
	0,083 óra	0,25 óra	0,5 óra	1,0 óra	
(1)	24,4	3,2	1,6	n.d. <sup>x</sup>	4,3
(2)	5,1	21,9	11,4	3,2	10,9

<sup>x</sup> n.d. = nem vizsgáltuk.

## 1. Táblázat

## A zárványvegyület előállításának körülményei és molarányok

Oldat keverék összetétele (20 ml desztillált vízben)		A kapott zárvány- vegyület 2-(nitro- -oxi-metil)-6-klór- -piridin tartalma %	A kapott zárvány- vegyület $\beta$ -ciklo- dextrin 2-(nitro- -oxi-metil)-6-klór- -piridin molaránya	A zárvány- vegyület kitermelése
$\beta$ -ciklodextrin mennyiség (mg)	2-(nitro-oxi-metil)- -6-klór-piridin- mennyiség (mg)			
600	50	15,3	1/1,1	185
	100	14,5	1/1,0	391
	200	16,8	1/1,2	452
	300	34,2	1/3,1	301
	400	34,2	1/3,1	364

A termékek poráról készült röntgen-diffrakciós képet az 1. és 2. ábrán, az infravörös abszorpciós spektrumot a 3. és 4. ábrán mutatjuk be.

Az ábrák rövid leírása:

Az 1. és 2. ábrán az 1. példa szerint, a találmány szerinti eljárással előállított zárványvegyületek röntgendiffrakciós képét mutatjuk be abban az esetben, amelyben a termékben a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin és a  $\beta$ -ciklodextrin molarány 1:1, illetve 3:1. A 3. és 4. ábrán az 1:1, illetve 3:1 molarányú, a találmány szerinti eljárással előállított zárványvegyületek infravörös abszorpciós spektrumát mutatjuk be.

Az 5. ábrán a zárványvegyület képzés hatását mutatjuk be a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin illékony-ságára.

25

30

35

## SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridinből és  $\beta$ -ciklodextrinből képzett zárványvegyület előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy a 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridint  $\beta$ -ciklodextrin vizes oldatával elegyítünk 10–50°C hőmérsékleten, majd az állás során kicsapódott zárványvegyületet elválasztjuk a vizes oldattól, célszerűen centrifugálással és kívánt esetben vízzel történő mosással tisztítjuk.

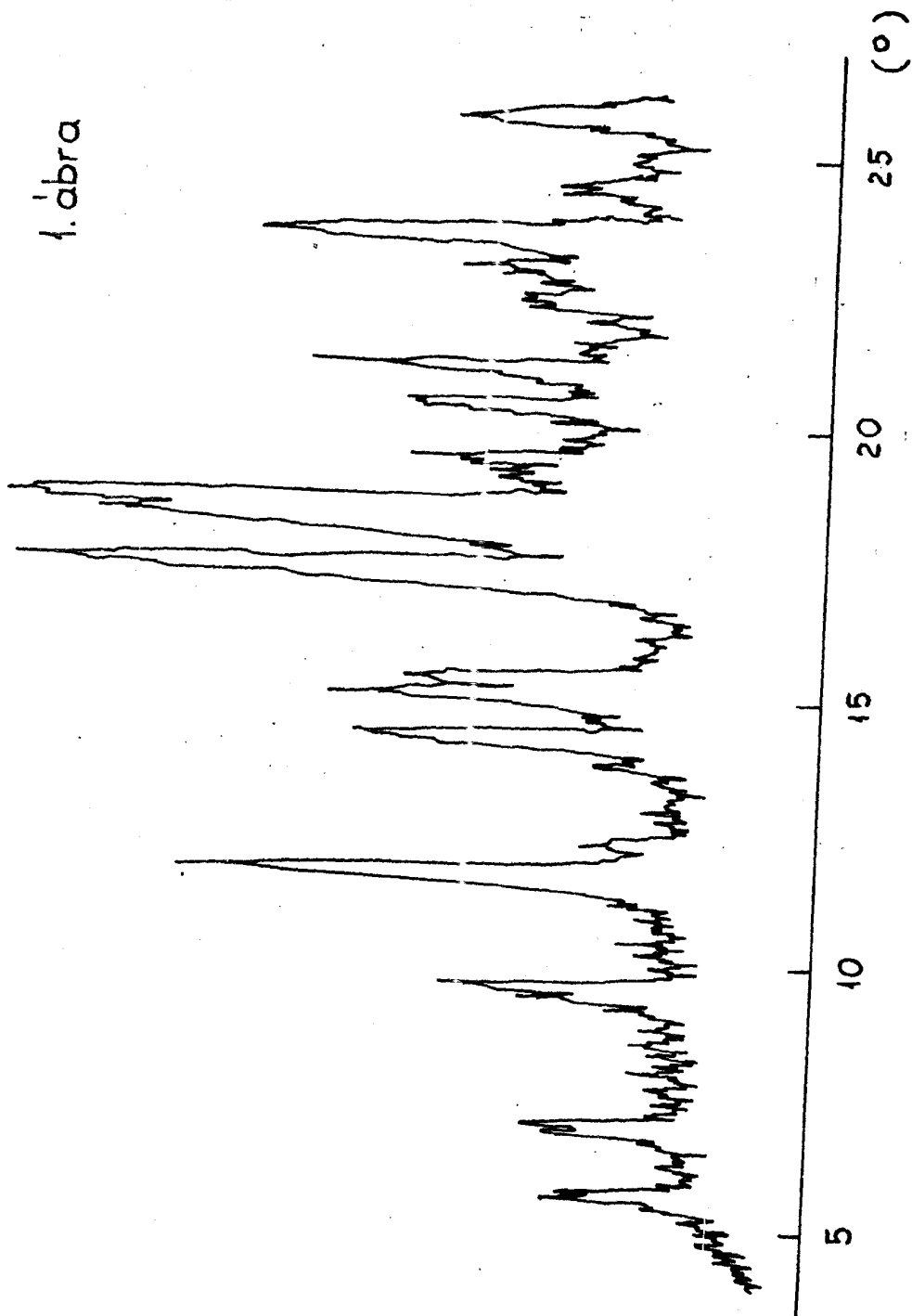
5 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős kiadó: Himer Zoltán

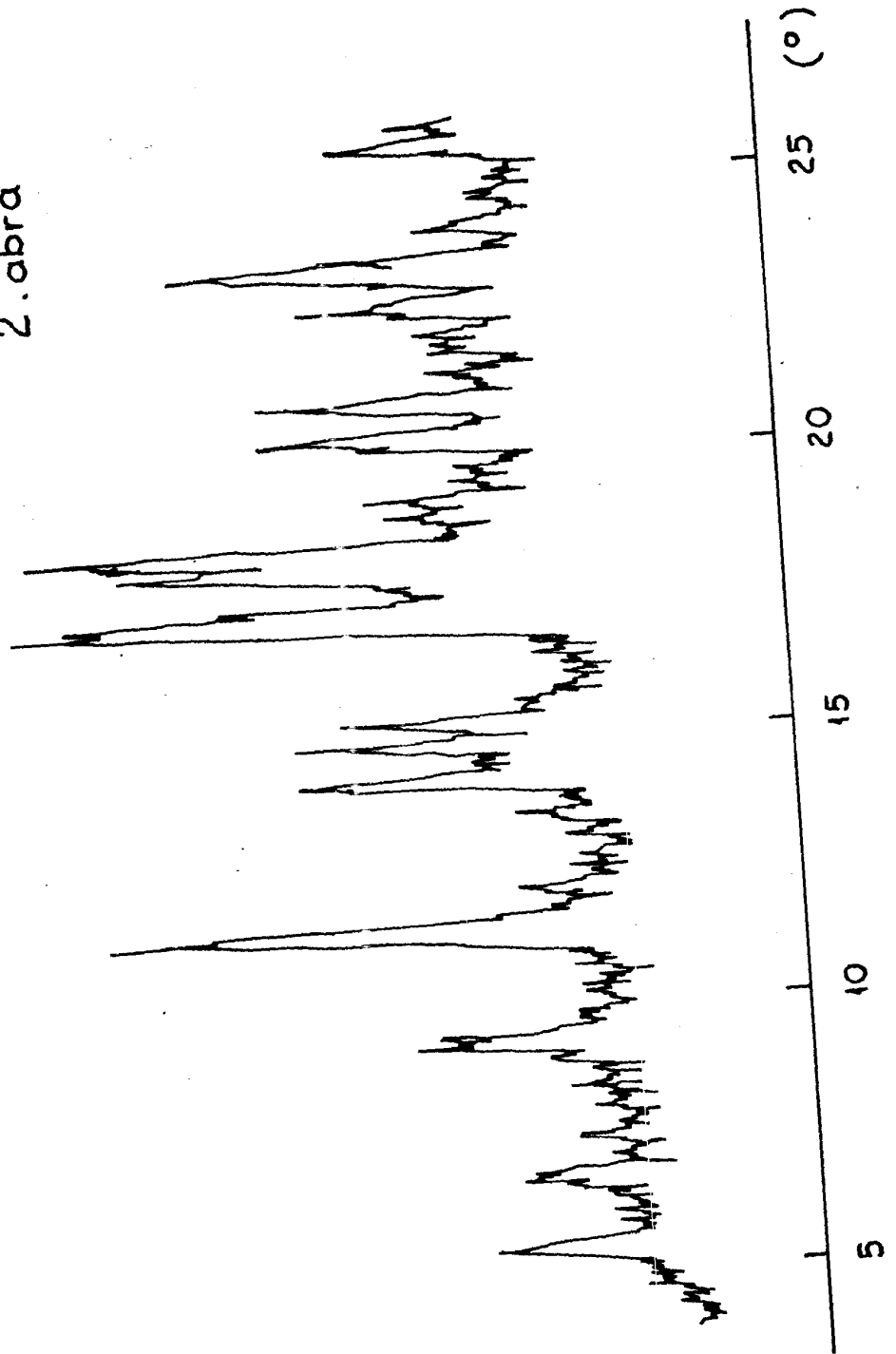
KÓDEX

194.285  
Nemzetközi osztályjelzet: C 08 E 37/16,  
C 07 D 213/26

1. ábra

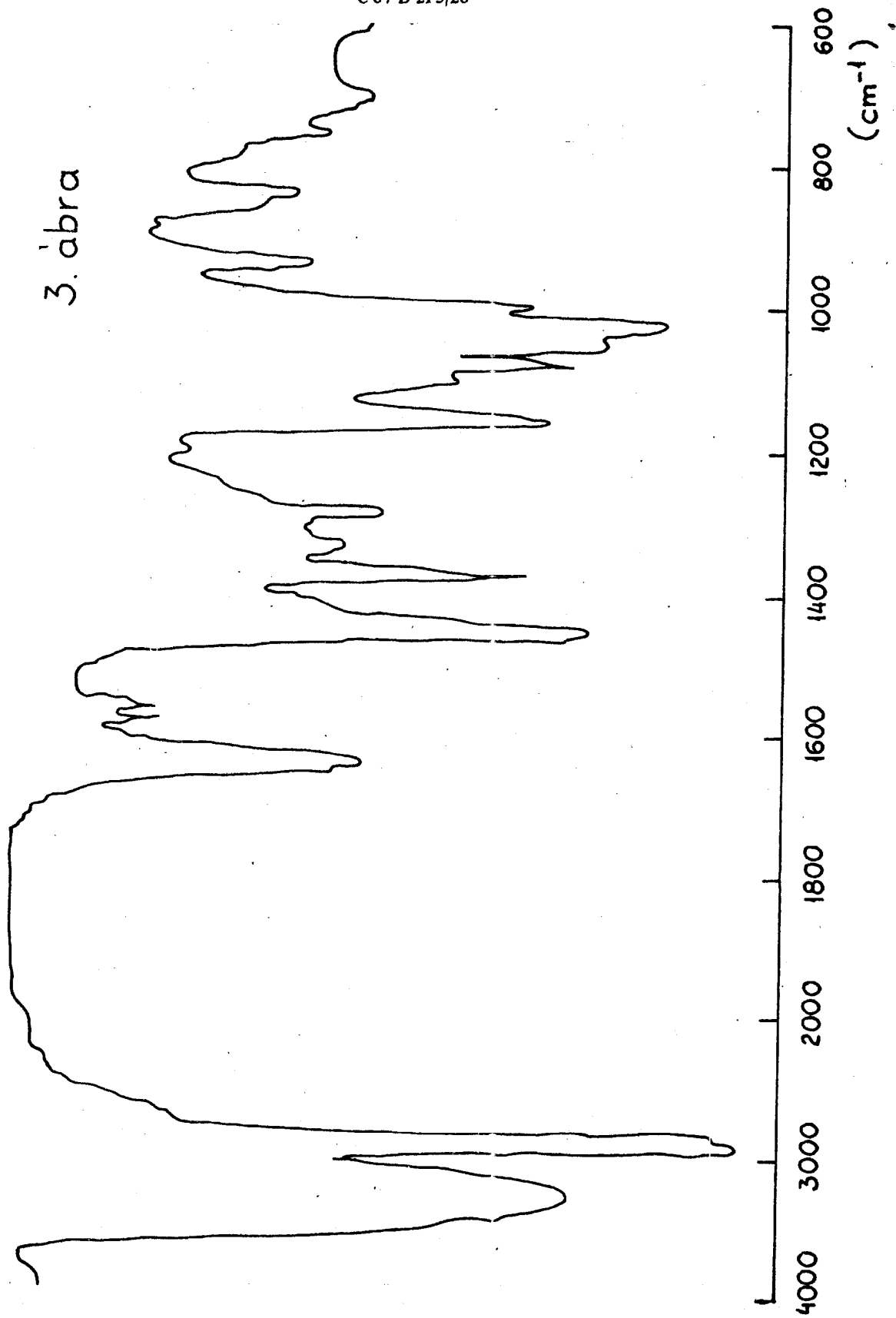


2. ábra



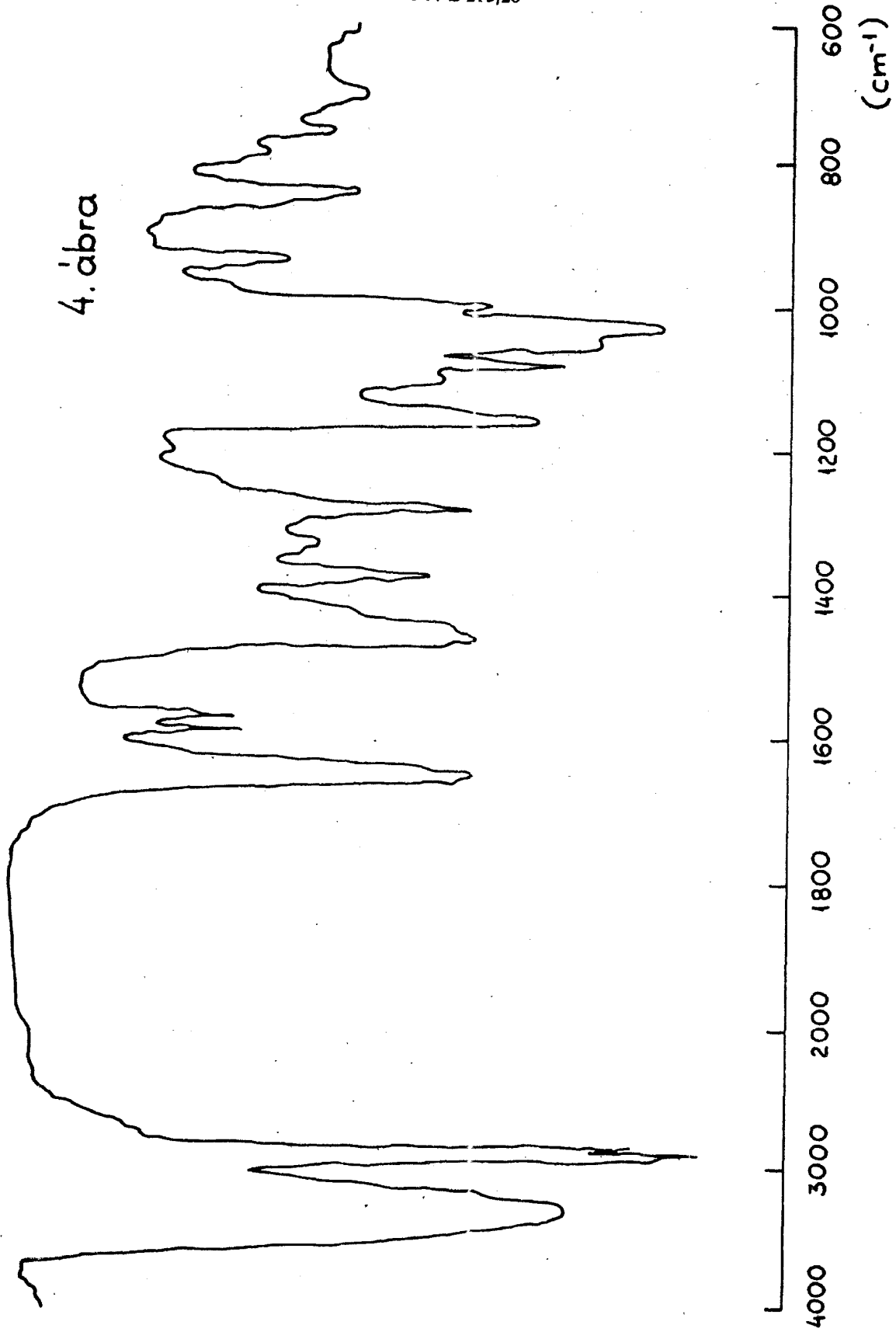
194.285 -  
Nemzetközi osztályjelzet: C 08 B 37/16,  
C 07 D 21 3/26

3. ábra

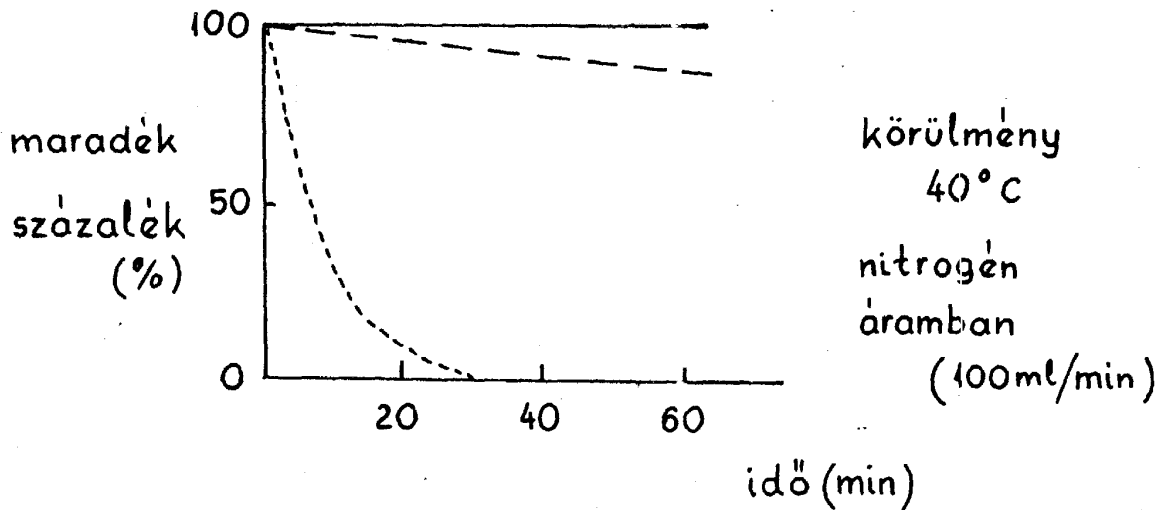


194.285  
Nemzetközi osztályjelzet: C 08 B 37/16,  
C 07 D 213/26

4. ábra



5. ábra



- 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin-  
β-ciklodextrin zárványvegyület (1:1)
- 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin-  
β-ciklodextrin zárványvegyület (3:1)
- ..... 2-(nitro-oxi-metil)-6-klór-piridin

